

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-235914

(43) 公開日 平成4年(1992)8月25日

(51) Int.Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/20	A A F	8413-4 C		
9/36		7329-4 C		
47/02	B	7329-4 C		

審査請求 未請求 請求項の数2 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平3-4290	(71) 出願人	000001029 協和醗酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
(22) 出願日	平成3年(1991)1月18日	(72) 発明者	伊藤 邦雄 静岡県駿東郡長泉町納米里174-13
		(72) 発明者	宮本 範文 静岡県裾野市茶畑106-1 シテイハイム さつき201号
		(72) 発明者	安部 稔員 静岡県駿東郡長泉町下土狩536-2
		(72) 発明者	正田 友章 静岡県三島市加茂8-16

(54) 【発明の名称】 徐放性製剤

(57) 【要約】

【目的】 本発明の目的は、バルプロ酸ナトリウムの徐放性製剤を提供することにある。

【構成】 有効成分としてバルプロ酸ナトリウム 100重量部に対して、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム20～25重量部を含有する素錠を、エチルセルロース100重量部に対して、ヒドロキシプロピルメチルセルロース45～55重量部からなるコーティング剤により膜厚70～120 μ となるようにコーティングされた徐放性製剤。

【効果】 本発明の徐放性製剤は、消化管内のpHに依存することなくゆるやかに薬物を放出することにより、治療効果を高めることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効成分としてバルプロ酸ナトリウム100重量部に対して、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム20～25重量部を含有する素錠を、エチルセルロース100重量部に対して、ヒドロキシプロピルメチルセルロース45～55重量部からなるコーティング剤により膜厚70～120 μ となるようにコーティングされた徐放性製剤。

【請求項2】 糖衣を施した糖衣錠の形態にある請求項1記載の徐放性製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、バルプロ酸ナトリウムの徐放性製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 バルプロ酸ナトリウムは抗てんかん薬として、てんかんの治療及び発作予防に広く用いられているが、生体内半減期が短いため、安定した血中濃度を得るためには一日3～4回の服用が必要であり、これが患者の日常生活の中での大きな負担となっている。

【0003】 バルプロ酸の徐放性製剤としては、腸溶性基剤を用いた錠剤が特開昭60-41610号公報に開示されている。このものの溶出速度は、消化管内のpHに影響されやすいため、必ずしも満足されるものではない。また、バルプロ酸ナトリウムは吸湿性が極めて高く、40%相対湿度以上では潮解液化するため、湿度に対して安定化が図られた製剤の開発が望まれている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、食事あるいは消化管の生理的変化に影響されることなく、治療効果を示す有効濃度の持続性に優れ、さらに吸湿性の改善されたバルプロ酸ナトリウムの徐放性製剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明は、有効成分としてバルプロ酸ナトリウム100重量部に対して、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム20～25重量部を含有する素錠を、エチルセルロース100重量部に対して、ヒドロキシプロピルメチルセルロース45～55重量部からなるコーティング剤により膜厚70～120 μ となるようにコーティングされた徐放性製剤に関する。

【0006】 本発明により提供される徐放性製剤について、さらに詳細に説明する。バルプロ酸のpKaは約4.2であることから、バルプロ酸ナトリウム製剤として経口投与されると、消化管内のpH変化により、水溶性固体のバルプロ酸ナトリウムと油状のバルプロ酸の相互変化が生じて、製剤からの薬物放出が安定しない。

【0007】 本発明においては、まず、バルプロ酸ナトリウムと吸油性に優れたメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを賦形剤として組合せたものを圧縮成形して錠剤

(素錠) とする。得られる素錠中のメタケイ酸アルミン酸マグネシウムは、pH4以下で生成したバルプロ酸を吸着し、錠剤の脆弱化及び破壊を防ぎ、均一な放出特性を付与し、また圧縮成形性も改良される。さらに、素錠に徐放性剤皮を施した後の薬物放出の均一性も飛躍的に向上する。

【0008】 配合量は、バルプロ酸ナトリウム100重量部に対してメタケイ酸アルミン酸マグネシウム10～30重量部の割合であり、より好ましくは20～25重量部である。メタケイ酸アルミン酸マグネシウムの配合量が上記割合より少ない場合には効果が認められず、逆に多い場合には、錠剤径が大きくなり、またpH4以下において薬物放出を低下させるため、好ましくない。

【0009】 また、素錠の製造に当たっては、必要により結合剤あるいは滑沢剤などを添加してもよく、例えば結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロースがバルプロ酸ナトリウム100重量部に対して4～5重量部、また、滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウムが1.0～1.5重量部用いられる。

【0010】 次に、素錠にフィルムコーティング剤を噴霧し、フィルムコーティング錠とする。フィルムコーティング剤としては、非水溶性高分子であるエチルセルロース100重量部に対して、水溶性高分子であるヒドロキシプロピルメチルセルロースを45～55重量部配合したものが好ましく、この配合の範囲においては、薬物放出のpH依存性が消滅又は小さくなり、均一な放出特性が得られる。ヒドロキシプロピルメチルセルロースの配合量が上記割合より少ないときは、pH4以下で著しく薬物放出速度が低下し、また、多すぎる場合は、pH4以下で著しく薬物放出速度が上昇し、徐放性が失われる。

【0011】 また、フィルムコーティング剤に、必要によりさらに他のコーティング剤皮を添加することも可能である。例えば、タルク、ショ糖脂肪酸エステルなどが、エチルセルロース100重量部に対して、それぞれ10～20重量部用いられる。なお、フィルムコーティング剤は、錠剤の安定性あるいは上記特性を維持するために、錠剤の膜厚が70～120 μ になるように、素錠に対して使用される。

【0012】 このようにして製造される徐放性製剤は、このまま投与することも可能であるが、さらに吸湿性を改善する観点から、糖衣を施し、糖衣錠とすることが好ましい。糖衣成分としては、例えばグラニュー糖、沈降炭酸カルシウム、タルク、酸化チタン、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレンオキシド・エチレンオキシドコポリマーなどからなる組成物が一般的に使用される。

【0013】 本発明の徐放性製剤は経口的に投与されるものであり、錠剤の形態として用いるのが望ましい。次に、本発明の態様を実施例、比較例及び試験例で説明する。

【0014】

【実施例】実施例1

バルプロ酸ナトリウム100重量部に対してヒドロキシプロピルセルロース4.7重量部に相当する10%水溶液を流動層中で噴霧し造粒した。整粒後、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム24重量部、ステアリン酸マグネシウム1.3重量部を加えて混合し、圧縮成形して重量260mg、直径9mmの一錠中バルプロ酸ナトリウムとして200mgを含有した錠剤（素錠）とした。

【0015】この錠剤にエチルセルロース5.6重量部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2.8重量部、ショ糖脂肪酸エステル0.8重量部、タルク0.8重量部、95%エタノール90重量部よりなるフィルムコーティング溶液を、フィルムコーティング機を用いて噴霧し、重量277mgのフィルムコーティング錠とした。さらに、ショ糖90重量部、沈降炭酸カルシウム19重量部、タルク9重量部、酸化チタン0.1重量部、ゼラチン1重量部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース1.5重量部、プロピレンオキシド・エチレンオキシドコポリマー0.5重量部からなる糖衣を施し、重量520mgの糖衣錠を得た。

【0016】実施例2

バルプロ酸ナトリウム100重量部に対してヒドロキシプロピルセルロース4.7重量部に相当する10%水溶液を流動層中で噴霧し造粒した。整粒後、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム24重量部、ステアリン酸マグネシウム1.3重量部を加えて混合し、圧縮成形して重量130mg、直径7mmの一錠中バルプロ酸ナトリウムとして100mgを含有した錠剤とした。

【0017】この錠剤に実施例1と同じフィルムコーティングを施し、重量143mgのフィルムコーティング錠とした。さらに、実施例1と同じ糖衣を施し、重量260mgの糖衣錠を得た。

【0018】比較例1

実施例1で得た素錠にエチルセルロース5重量部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース3.5重量部、ショ糖脂肪酸エステル0.9重量部、タルク0.8重量部、90%エタノール90重量部からなるフィルムコーティング液を実施例1と同様に施し、重量281mgのフィルムコーティング錠とした。

【0019】比較例2

実施例1で得た素錠にエチルセルロース5重量部、ヒド

ロキシプロピルメチルセルロース1重量部、ショ糖脂肪酸エステル0.6重量部、タルク0.6重量部、90%エタノール65重量部からなるフィルムコーティング液を実施例1と同様に施し、重量271mgのフィルムコーティング錠とした。

【0020】比較例3

バルプロ酸ナトリウム100重量部にD-マンニトール25重量部を加え、ヒドロキシプロピルセルロース4.5重量部に相当する10%水溶液を流動層中で噴霧し造粒した。整粒後、ステアリン酸マグネシウム1.5重量部を加えて混合し、圧縮成形して重量260mg、直径9mmの錠剤とした。さらに、実施例1と同じフィルムコーティングを施し、重量277mgのフィルムコーティング錠とした。

【0021】試験例1（溶出試験）

第十一改正日本薬局方溶出試験法の第2法に準拠し、実施例1で得られた糖衣錠（バルプロ酸ナトリウムとして200mg含有）を試料として試験を行った。試験液は600mlとし、日局崩壊試験法第一液及び第二液、酢酸緩衝液pH4.0及び水を用い、経時的にバルプロ酸又はバルプロ酸ナトリウムの溶出を液体クロマトグラフィーにより定量した。結果を第1表に示す。

【0022】

【表1】

第 1 表

時 間 試験液	3 時 間	5 時 間	10時間
日局Ⅰ液	21.9%	50.9%	85.4%
pH4.0	25.2%	52.1%	89.8%
日局Ⅱ液	26.5%	50.7%	84.0%
水	26.1%	51.1%	84.6%

【0023】第1表に見られるように、pHに依存しない極めてゆるやかな安定した溶出挙動を示している。

【0024】試験例2（溶出試験）

試験液を水とし、パドル法の攪拌速度を変え、実施例1と同様に試験を行った。結果を第2表に示す。

【0025】

【表2】

第 2 表

時 間 パドル回転数	3.5時間	5.0時間	9 時 間
50rpm	30.5%	47.2%	78.5%
100rpm	28.9%	49.4%	79.7%
200rpm	32.9%	52.1%	83.2%

【0026】試験例1と同様に安定した溶出挙動を示しており、錠剤の脆弱化あるいは破壊を防いでいることが分かる。

【0027】試験例3（溶出試験）

実施例1及び比較例1～3で得られたフィルムコーティ＊

＊ン錠を試料とし、試験液は日局崩壊試験法第一液及び第二液として試験例1と同様に試験を行った。結果を第3表に示す。

【0028】

【表3】

第 3 表

試料	時 間 試験液	3.5時間	5 時 間	9 時 間
実施例2	日局Ⅰ液	28.5%	48.5%	76.2%
	日局Ⅱ液	30.1%	50.5%	80.3%
比較例1	日局Ⅰ液	35.5%	70.0%	90.1%
	日局Ⅱ液	29.5%	52.8%	81.5%
比較例2	日局Ⅰ液	19.8%	30.4%	47.6%
	日局Ⅱ液	26.5%	44.3%	72.7%
比較例3	日局Ⅰ液	38.0%	59.2%	87.0%
	日局Ⅱ液	32.2%	51.4%	80.2%

【0029】実施例1で得られる錠剤は、pHに依存しない安定した溶出挙動を示しているのに対し、エチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースの比率の異なった錠剤（比較例1及び2）及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを含まない錠剤（比較例3）では、二液中の溶出挙動にバラツキが認められる。

【0030】試験例4（ヒト吸収試験）

実施例1で得られた糖衣錠（徐放錠）をヒト吸収試験に供した（1錠中にバルプロ酸ナトリウム 200mg含有）。

8名の健康人を2名ずつ4群に分け、普通錠と徐放錠に

ついて食事の有無による吸収の変化をラテン方格法で試験した。血漿中バルプロ酸濃度はガスクロマトグラフィー法で定量を行った。なお、対照薬として用いた普通錠は、市販錠〔1錠中にバルプロ酸ナトリウム 200mg含有デバケン（登録商標）錠：協和醗酵工業社製〕であり投与量はバルプロ酸ナトリウムとして 600mgである。結果を第4表及び第5表に示す。

【0031】

【表4】

第 4 表

上段：平均
下段：±S.D. (μg/ml)

試料	時間 食事	2.5時間	4時間	6時間	8時間
	無	4.1 ±1.9	15.1 ±2.3	22.9 ±4.9	26.9 ±4.1
徐放錠	有	2.0 ±2.1	16.8 ±6.2	28.0 ±5.1	31.1 ±4.9

試料	時間 食事	12時間	24時間	48時間	60時間
	無	27.4 ±5.3	16.8 ±5.4	5.1 ±3.2	3.0 ±2.4
徐放錠	有	28.8 ±4.1	16.3 ±5.6	4.6 ±2.7	2.1 ±1.8

【0032】

【表5】

第 5 表

上段：平均
下段：±S.D. (μg/ml)

試料	時間 食事	0.5時間	1時間	2時間	3時間
	無	51.0 ±15.9	56.3 ±7.4	53.4 ±5.0	50.8 ±4.7
普通錠	有	4.5 ±6.0	19.8 ±12.7	43.6 ±10.4	53.5 ±3.4

試料	時間 食事	6時間	12時間	24時間	48時間
	無	41.0 ±4.3	25.8 ±5.3	12.3 ±4.1	3.4 ±2.4
普通錠	有	41.2 ±4.8	25.5 ±4.6	11.0 ±3.0	3.4 ±2.6

【0033】普通錠は食事の影響を受けて吸収が遅延するのに対し、徐放錠は変化がなかった。

【0034】

【発明の効果】本発明により、消化管内のpHに依存する

ことなくゆるやかに薬物を放出することにより、治療効果を高めることができるバルプロ酸ナトリウムの徐放性製剤を提供することができる。

【手続補正書】

【提出日】平成3年4月4日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正内容】

【0011】また、フィルムコーティング剤に、必要によりさらに他のコーティング剤皮を添加することも可能である。例えば、タルク、グリセリン脂肪酸エステルなどが、エチルセルロース100重量部に対して、それぞれ10～20重量部用いられる。なお、フィルムコーティング剤は、錠剤の安定性あるいは上記特性を維持するために、錠剤の膜厚が70～120 μ になるように、素錠に対して使用される。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正内容】

【0015】この錠剤にエチルセルロース5.6重量部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2.8重量部、グリセリン脂肪酸エステル0.8重量部、タルク0.8重量部、95%エタノール90重量部よりなるフィルムコーティング溶液を、フィルムコーティング機を用いて噴霧し、重量277mgのフィルムコーティング錠とした。さらに、ショ糖90重量部、沈降炭酸カルシウム19重量部、タルク9重量部、酸化チタン0.1重量部、ゼラチン1重量部、低置

換度ヒドロキシプロピルセルロース1.5重量部、プロピレンオキシド・エチレンオキシドコポリマー0.5重量部からなる糖衣を施し、重量520mgの糖衣錠を得た。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正内容】

【0018】比較例1

実施例1で得た素錠にエチルセルロース5重量部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース3.5重量部、グリセリン脂肪酸エステル0.9重量部、タルク0.8重量部、90%エタノール90重量部からなるフィルムコーティング液を実施例1と同様に施し、重量281mgのフィルムコーティング錠とした。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正内容】

【0019】比較例2

実施例1で得た素錠にエチルセルロース5重量部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース1重量部、グリセリン脂肪酸エステル0.6重量部、タルク0.6重量部、90%エタノール65重量部からなるフィルムコーティング液を実施例1と同様に施し、重量271mgのフィルムコーティング錠とした。

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-235914

(43)Date of publication of application : 25.08.1992

(51)Int.Cl.

A61K 31/20

A61K 9/36

A61K 47/02

(21)Application number : 03-004290

(71)Applicant : KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD

(22)Date of filing : 18.01.1991

(72)Inventor : ITO KUNIO
MIYAMOTO NORIBUMI
ABE TOSHIKAZU
SHODA TOMOAKI

(54) SUSTAINED RELEASE PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a suspended release preparation of sodium valproate.

CONSTITUTION: Raw tablets comprising 100 pts.wt. sodium valproate as an active ingredient and 20-25 pts.wt. magnesium metasilicic acid aluminate are coated with a coating agent consisting of 100 pts.wt. ethyl cellulose and 45-55 pts.wt. hydroxypropylmethyl cellulose in 70-120 μ thickness to give a suspended release preparation. The preparation can release a medicine without depending upon pH in the digestive tubes and increase treating effects.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office